

专家论坛

嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗技术运用于急性淋巴细胞白血病患者面临的问题和思考*

北京博仁医院 潘静* 陈炳珍 晏炬, 北京 100070

关键词 嵌合抗原受体 T 细胞; 急性 B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤; 免疫治疗

中图分类号 R733.7; R557+.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200203

近 10 年来,免疫治疗在白血病领域,特别是嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫治疗在治疗难治复发急性 B 系淋巴细胞白血病(refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia, r/r B-ALL)中取得了突破性的进展,具有代表性的 CD19 CAR-T 治疗难治复发 B-ALL 患者的临床实验数据是 2014 年和 2018 年分别发表在《新英格兰医学杂志》上的短期缓解率和 5 年的长期随访结果^[1~5]。在 r/r B-ALL 中取得了 90% 的整体反应率,但 5 年的无病生存率(disease-free survival, DFS)不到 20%,离治愈还有很大的距离。中国团队率先证实了多靶点 CAR-T 和后续移植治疗可以提高此类患者的长期生存。北京博仁医院团队和武汉同济医院周剑峰教授团队分别提出 CD19-22 序贯和 CD19/22 鸡尾酒 CAR-T 细胞治疗,有效提高了 B 系恶性肿瘤的长期生存以及武汉协和医院胡豫教授团队和北京博仁医院吴彤主任团队证实了桥接移植在 CAR-T 治疗后的疗效^[6-12]。同时,全球多中心二期临床研究 ELIANA 提到接受了桥接移植和后续抗肿瘤治疗的患者持续长期生存。但后续如何巩固治疗不只是影响 CAR-T 治疗应用于真实世界的唯一因素。更值得关注的是,此研究中近 20% 的入组患者因各种原因未接受 CAR-T 细胞回输^[13,14]。另外,目前现有的改良完善的综合评分系统(comprehensive ranking system, CRS)评级及处理体系虽然可以帮助医生应对 CD19 CAR-T 细胞治疗中出现的各种不良反应,但真实世界的患者不同于入组临床试验的患者,疾病基础状况不同,可能存在各种不同的并发症,如何在真实世界中使用好这个细胞疗法,是我

们需要思考的问题。

CAR-T 细胞免疫治疗目前常规处理原则需要将患者体内 T 细胞分离出来进行含 CAR 的载体的慢病毒转染为 CAR-T 细胞,同时体外扩增,在患者接受以氟达拉滨和环磷酰胺为主的清除淋巴细胞的预处理方案后回输。通过 2~3 周 CAR-T 细胞在患者体内识别特异性靶点,激活、扩增,杀伤肿瘤细胞达到最终清除肿瘤的效果。与此同时, CAR-T 细胞在激活和扩增过程中产生大量细胞因子,形成细胞因子风暴,引起全身各系统的一系列临床表现,主要有高热、乏力、疲劳、肌痛、恶心、厌食、心动过速、低血压、毛细血管渗漏、心功能不全、肾损害、肝衰竭、弥漫性血管内凝血等,总称为细胞因子释放综合征(cytokine releasing syndrome, CRS)。另外,患者也有出现 CAR-T 相关的中枢神经系统毒性(CAR-related encephalopathy syndrome, CRES)的可能性,及体内巨噬细胞被激活后引起(hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage-activation syndrome, HLH/MAS)的一系列临床表现^[15~21]。从整个治疗流程上考虑,影响 CAR-T 细胞治疗效果的主要环节在 CAR-T 细胞制备,清淋巴细胞预处理方案的选择,患者的肿瘤倍增情况及基础疾病,以及 CRS 的控制。

CAR-T 细胞制备

CAR-T 细胞治疗是否能取得成功,关键的第一步是需要得到数量足够多的活性好质量过关的 CAR-T 细胞。从 ELIANA 研究来看,在入组的 92 例患者中,8 例(8.7%)细胞培养失败,10 例(10.9%)因死亡或其他不良事件未接受回输。实际接受 CAR-T 细胞回输的患者仅 74 例^[14]。在 CAR-T 细胞用于真实世界的患者时,患者肿瘤基础情况复杂,合适的 T 细胞采集时间和数量是关键。从现有国内外的临床试验方案上看,患者入排标准多为停化疗方案

*基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(基础所)(No:2016-I2M-1-003);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(No:2018PT32034)

*通信作者:潘静, E-mail: panj@borenhospital.com

1 周以上,采集前外周血白细胞计数(WBC)需 $>1 \times 10^9/L$,肿瘤细胞比例 $<30\%$ [9,10,13]。现实临床诊疗中,患者处于肿瘤倍增期的情况也很多见,化疗停用 1 周以上时,往往无法满足采集 T 细胞的标准。

移植后复发患者的 T 细胞选择 对于有移植供者细胞的移植后复发的患者,供者的 T 细胞是 CAR-T 细胞制备较好的选择。在控制好回输细胞数量的前提下,不增加移植后复发患者的严重 CRS 及后续移植抗宿主病导致死亡的风险 [3,9,10,22]。同时多数移植后复发的患者外周血和骨髓是混合嵌合状态,即使外周血和骨髓低供者细胞嵌合的患者,通过 CAR-T 达到完全缓解后,绝大多数患者的嵌合状态会恢复成完全嵌合状态。对于接受非血缘和脐血移植的患者,尽管患者体内的供者和患者 T 淋巴细胞处于混合嵌合状态,经过培养后的 CAR-T 细胞也多为供者 T 细胞来源的 CAR-T 细胞。我们曾经对外周血供者 T 细胞嵌合率 16% 的 T 细胞进行体外 CAR-T 培养,回输前对制备的 CAR-T 细胞进行嵌合率检测,发现供者 T 细胞来源的 CAR-T 细胞占 95.28%,最终患儿回输后 30 d 达到完全缓解,完全供者细胞嵌合状态。

化疗复发患者的 T 细胞选择 对于化疗复发患者,需要根据其肿瘤倍增情况选择合适窗口期进

行 T 细胞采集。在临床经验中,对于高速倍增期患者,可适当缩短停药时间 ($<3 d$),降低外周血 WBC 要求 ($>0.5 \times 10^9/L$),增加外周血淋巴细胞采集量可以保证足够量的自体 T 细胞用于 CAR-T 细胞培养。当然这种采集出来的 T 细胞的活性可能受到影响,需要实验室密切观察细胞状态,必要时缩短培养时间 (3 ~ 4 d),临床医生做好提前回输的准备工作。

清淋巴细胞预处理的选择及并发症处理

患者在接受 CAR-T 细胞回输前,需要给予以氟达拉滨和环磷酰胺为主的清淋巴细胞的化疗作为预处理方案 [23,24],见表 1。在临床使用中,氟达拉滨和环磷酰胺的使用相对安全,但也存在一些问题需要引起关注。首先是严重的药物不良反应,包括急性免疫性肺损伤和可复性脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 的发生。

预处理药物引起的免疫性肺损伤 近年来,陆续有环磷酰胺和氟达拉滨导致免疫性肺损伤的临床报道 [25,26]。但鲜有 CAR-T 治疗过程中预处理方案引起的急性肺损伤的报道,需要引起重视。我们目前发现 5 例这样的患者,用药前无肺部感染,用药后迅速发生发热、干咳,少或无痰,甚至出现呼吸困难、低氧血症的表现,临床排除感染,急查 CT 提示双肺

表 1 CD19 CAR-T 细胞治疗难治复发 B-ALL 临床试验总结

临床试验号	上市药物	几期临床试验	患者群体	预处理方案	入组人数/接受预处理人数	总体反应率 ORR*	6 个月/12 个月无复发生存率 (%)
NCT01626495	Tisagenlecleucel	1/2a	儿童和成人	医生决定	30/30	90% (27/30) MRD-: 73% (22/30)	67/NR
NCT01029366	Tisagenlecleucel	1/2a	儿童和成人	医生决定	59/59	93% (55/59) MRD-: 88% (52/59)	76/55
NCT02435849	Tisagenlecleucel	2	儿童和成人	F + C	92/75	81% (61/75)	73/50
NCT02614066 NCT02625480	Yescarta	1/2	儿童和成人	F + C	6/5	100% (5/5) MRD-: 100% (5/5)	NR
NCT02028455	-	1/2	儿童和年轻人	F + C	45/43	MRD-: 89% (40/45)	NR/51%
NCT01593696	-	1	儿童和年轻人	多种	51/51	61% (31/51) MRD-: 55% (28/51)	NR
NCT01865617	-	1/2	成人	C + /-F	32/30	100% (29/29) MRD-: 93% (27/29)	NR
ChiCTR-IIIh-16008711	-	1/2	儿童和成人	F + C	51/51	MRD-: R/R 组: 80% (34/40) MRD 组: 100% (9/9)	桥接移植组: 81.3/NR

注: F: 氟达拉滨; C: 环磷酰胺; NR: 未报道; * ORR = CR + CRi

对称毛玻璃样改变,双侧可有胸腔积液。对于此类情况,需要立即停用化疗药物,同时给予大剂量甲强龙 $2\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 冲击治疗并冻存患者培养好的 CAR-T 细胞。待患者肺部体征消失,肺部 CT 影像学恢复后再予以 CAR-T 细胞回输。

可复性脑病综合征 PRES 是一组以头痛、癫痫发作、精神状态改变和视觉障碍等表现为主要特征的临床综合征。在白血病患者中主要多见于大剂量化疗药使用,移植清髓预处理,环孢素使用等情况^[27]。我们也在 CAR-T 细胞治疗过程中发生 2 例因预处理方案引起的 PRES,其中 1 例是 14 岁的复发 B-ALL 女孩,既往无癫痫病史,给予氟达拉滨和环磷酰胺预处理第一天出现高血压,反复癫痫发作,头颅 MRI 提示顶叶及双侧枕叶较前新增轻度高密度灶为主要表现。立即终止预处理,给予持续降压及镇静治疗,症状消失后直接进行 CAR-T 细胞回输。期间也未见到明显的 CRES 的发生。

合适预处理方案选择 总体上说以氟达拉滨和环磷酰胺为主的预处理方案是安全的,但对于肿瘤细胞的抑制性弱。部分临床试验在入组后和回输前进行了骨髓评估对比,发现绝大多数患者的肿瘤细胞无法被预处理方案清除^[7]。同时,对于高速倍增的肿瘤患者,桥接化疗联合预处理方案是需要被考虑的,以避免在回输 CAR-T 细胞后,CAR-T 细胞扩增起来之前,患者体内肿瘤进展导致的肿瘤进展^[9]。对于桥接化疗的选择,可结合患者既往治疗中敏感的药物或分子靶向药进行选择,给 CAR-T 细胞扩增提供 1 周左右的骨髓抑制时间。同时化疗也不宜过于强,使得患者骨髓严重抑制,导致回输后的 CAR-T 细胞无法扩增。

患者基础疾病

合并感染 对于难治复发 B-ALL 患者,感染是非常常见的。感染会增加 CAR-T 治疗相关死亡的风险^[10]。对于严重感染患者,是排除在临床实验入组之外的。对于真实世界中的患者,临床医生需要充分评估患者感染的情况,避免在感染未控制的情况下进行 CAR-T 细胞治疗,在感染控制后,可根据患者情况考虑是否进行 CAR-T 细胞治疗。我们团队对患者 CAR-T 治疗前合并感染的处置积累了一些经验。细菌感染是难治复发患者中最常见的感染之一,细菌感染如不完全控制,很容易在 CAR-T 细胞治疗引起的粒细胞缺乏状态中引起败血症导致死亡。真菌感染是另一个常见的并发症。对于肺部真

菌感染病灶固定的患者,CAR-T 细胞治疗过程中可以侧重抗菌药物的提前预防。对于播散性真菌感染的患者,在 CAR-T 细胞治疗过程中需格外小心,有进一步播散可能。我们处理过 2 例复发 B-ALL 合并播散性念珠菌感染患儿,肝脾及肺部均有病灶,在 CAR-T 治疗过程中联合卡泊芬净及安必素治疗,其中 1 例患儿在粒缺期中,腹部皮下出现包块,有波动感,穿刺的分泌物涂片及培养提示真菌播散。提示 CAR-T 细胞治疗中,真菌感染在抗真菌药物覆盖的前提下依然有播散的可能。其他感染例如卡氏肺囊虫肺炎,结核感染如无其他代替治疗的前提下,可在感染稳定期根据患者状态决定是否进行 CAR-T 细胞治疗。同时对于慢性乙肝患者,我们和周剑峰教授团队均发现在持续抗乙肝治疗的前提下可进行 CAR-T 细胞治疗,但存在乙肝病毒再激活的风险^[28]。我团队收治的 1 例 16 岁原发耐药伯基特淋巴瘤合并慢性乙肝病毒感染的男孩,在持续口服抗乙肝治疗同时,接受 CD19/22/20 序贯 CAR-T 细胞治疗后完全缓解,期间乙肝病毒(HBV)DNA 拷贝数持续下降,未见 HBV 再激活的现象。

合并原发性癫痫 目前鲜有合并原发性癫痫的复发 B-ALL 患者接受 CAR-T 细胞治疗的报道,对于此类患者是否在治疗过程中增加 CRES 尚未明确。我们对 1 例合并原发性癫痫的复发 B-ALL 患儿进行 CAR-T 细胞治疗,在常规抗癫痫治疗的支持下,回输细胞后未发现 CRES,癫痫未发作。但病例数尚少,需要更多数据累积。

回输后肿瘤进展的处置

在 CAR-T 细胞回输后,患者可能出现肿瘤进展,在 CAR-T 细胞扩增起来之前,因肿瘤进展死亡。在我们团队进行临床试验早期,也有这样的病例,这是导致 CAR-T 失败的原因之一^[9]。对于在回输后早期出现的肿瘤进展($\text{d}1 \sim 5\text{ d}$),是否给予药物控制,选择合适药物是临床医生经常面临的问题。我们的团队已证实激素的使用不影响 CAR-T 细胞治疗的效果^[29]。对于此类患者,我们多采用以地塞米松 $20\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})1 \sim 4\text{ d}$ 为主的方案进行处理,最早的患者在回输后第 2 天接受地塞米松治疗。同时在实际临床治疗中,此类患者的预处理方案需联合桥接化疗,尽量避免肿瘤细胞在回输早期进展的可能性。

CRS 评级及处置

CRS 评级 目前全球用于 CRS 的评估系统已

趋于完善,以 CTCAE4.03 版^[15],CTCAE5.0 版^[16],Lee 评估系统^[17],Penn 评估系统^[18],MSKCC 评估系统^[5],CARTOX 评估系统及 2019 NCCN 免疫治疗指南等应用最为广泛^[19,21]。2018 年美国移植及细胞治疗学会(American society for transplantation and cellular therapy,ASTCT)在此基础上对 CRS 及神经毒性进行了一致性定义和评估,为临床工作者提供了一套相对统一的 CAR-T 相关副作用评估及处置体系(ASTCT 一致性 CRS 评估系统)^[20]。明确了 CRS 是有 CAR-T 细胞相关的任何效应免疫细胞引起的,而不仅是 CAR-T 细胞,故该评估体系将 CAR-T 诱发的 HLH/MAS 归为 CRS^[20],见表 2。另外该评估体系将 CRS 和 CRES 分开评估,同时用免疫效

应细胞相关的神经毒性(immune effect or cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)定义代替 CRES,为输入 T 细胞或激活内源性免疫效应细胞引起的一系列神经系统紊乱的临床表现,包括失语,不同程度的意识改变,抽搐和脑水肿,不包括头痛,手足震颤,肌阵挛,扑翼样震颤,幻觉等非特异症状。ASTCT 的 ICANS 评估系统将成人和儿童分开,使其更适用于临床应用,见表 3。其中脑病评估工具免疫作用或细胞相关脑病(immune effect or cell-associated encephalopathy, ICE)评分适用于成人,见表 4,康奈尔儿童神智评估工具(Cornell assessment of pediatric delirium, CAPD)评分适用于 <12 岁儿童,见表 5,该评分系统更适用于临床医生对 CRS 和中枢毒性量化管理。

表 2 ASTCT CRS 一致性评估体系

CRS 指标	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
发烧*	T≥38℃	T≥38℃	T≥38℃	T≥38℃	死亡
合并					
低血压	无	不需要血管收缩剂	需要 1 种血管收缩剂和/或抗利尿激素	需要多种血管收缩剂(排除抗利尿激素)	死亡
合并/或					
低氧血症	无	要求低流量鼻导管吸氧 [§]	要求高流量鼻导管吸氧 [§] ,面罩或经鼻高通量吸氧	要求正压通气(CPAP, BIPAP, 气管插管和机械通气)	死亡

注:CRS 引起的相关器官毒性参考 CTCAE5.0 版,但不影响 CRS 评级。*发热定义为体温≥38℃并不受任何因素影响。对于使用退热或抗细胞因子治疗的患者,发烧不是评级必要的指征,且需参考其他指征。[§]低流量吸氧定义为氧流量≤6 L/min,且包括间断吸氧。高流量吸氧定义为氧流量>6 L/min

表 3 ASTCT 的 ICANS 一致性评估体系

神经毒性表现	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
成人及≥12 岁儿童(ICE 评分*)	7~9	3~6	0~2	0(患者无法唤醒完成 ICE 评分)	死亡
<12 岁儿童(CAPD 评分)	1~8	1~8	≥9	不能完成 CAPD 评分	死亡
意识障碍	持续清醒	能被声音唤醒	能被触觉唤醒	无法被反复的触觉唤醒昏迷	死亡
抽搐	N/A	N/A	任何临床表现为局部发展或全身大发作,且很快被干预后缓解,或仅有脑电图改变且在干预后消失	威胁生命的持续性癫痫发作(>5min);或反复的临床抽搐表现或脑电图改变,且抽搐间期未恢复至基线	死亡
运动障碍 [¥]	N/A	N/A	N/A	轻偏瘫或下肢轻瘫	死亡
颅内压升高/脑水肿	N/A	N/A	影像学上局部或局限的水肿 [#]	影像学上广泛的颅内水肿;或去大脑皮质状态;或去大脑皮质强直;或第 VI 颅神经麻痹;或视乳头水肿;或 Cushing 三联征	死亡

注:*患者如果无法唤醒导致 ICE 评分为 0 的定义为 4 级,患者可唤醒评分 0 级为 3 级。[¥]运动障碍需要排除其他原因引起的可能,如镇静药物的使用。[#]颅内出血相关的水肿需要从 ICANS 评级中排除,其评级参考 CTCAE5.0 版

表 4 ICE 评分工具

ICE	总分
定向:对年份、月份、城市、医院的定向评估	4 分
认知:能识别叫出三种物件的名字(钟、铅笔、按钮等)	3 分
完成指令:能完成简单的指令(闭眼、伸舌头、竖大拇指)	1 分
书写:能完成完整的一句话的书写	1 分
注意力:能从 100 开始每隔 10 倒数	1 分

表 5 CAPD 评分工具

	从不,4	很少,3	有时候,2	经常,1	总是,0
1. 孩子是否和照料者对视?					
2. 孩子的举动是否有目的性?					
3. 孩子对他/她的环境是否有意识?					
4. 孩子是否表达他/她的需求?					
	从不,0	很少,1	有时候,2	经常,3	总是,4
5. 孩子是否烦躁不安?					
6. 孩子是否无法安抚?					
7. 孩子是否不活跃? 即使醒着也很少动?					
8. 孩子是否要花费很长的时间才能对交流做出反馈?					

注:对于 1~2 岁患儿,以下可作为相应问题的标准:

1. 凝视父母,找父母,看着说话的人。
2. 抓取和操作物品,试图改变体位或努力坐起。
3. 找父母,当被分开时表现出不安,能被家里的物件安抚(如篮子、毛绒玩具)。
4. 用单词或手势。
5. 勿长时间的安静状态。
6. 无法被通常安抚的方式安抚下来,如唱歌、拥抱、交谈或阅读。
7. 玩耍的时间很少,坐、爬、走路等运动很少。
8. 不能完成简单的方向指令,如果是用语言指令,避免用专业术语

CRS 处置 目前国际多个中心建议对 CRS 进行早期干预,包括抗细胞因子及激素治疗^[17,21]。ASTCT 也赞成对 CRS 进行早期干预。NCCN 指南中更是对抗白介素 6 (IL-6) 受体抗体(雅美罗)及激素的用法用量细化^[19]。我们中心的经验与国际专家团队意见相同,同意雅美罗和激素的早期使用。但临床上更侧重于 CRS 进展快的患者。血清细胞因子和血清铁蛋白监测可以反映 CRS 进展,对于肿瘤负荷高,回输后早期出现高热不退(<3 d),实验室检测提示血清 IL-6,血清铁蛋白(SF)迅速升高的患者,提示 CRS 进展快,需积极处理。对于 IL-6 升高同时伴有血清 IL-10、SF、肿瘤坏死因子(TNF- α)快速升高的患者,需警惕 HLH/MAS 的发生,CAR-T 诱发的 HLH/MAS 可以在患者骨髓找到大量的吞噬细胞吞噬 CAR-T 细胞的现象,可以认为是自我的一种保护机制。我团队在 1 例接受 CD22 CAR-T 细胞回输后出现 HLH/MAS 的患者骨髓中发现大量吞噬细胞吞噬 CD8 + T 淋巴细胞的现象,见图 1。此时雅美罗治疗往往效果不好,可以考虑激素的早

期使用。另外,需要提醒的是 CRS 是一种全身表现,不能只看某一个或几个器官。临床医生需要从全局考虑,多数出现 2 级以上 CRS 的患者均有血管渗漏综合征的表现,早期液体量的控制,同时血管收缩剂和利尿剂的配合使用保证每日出入量负平衡也可以减轻各脏器的负担,延缓 CRS 进展。对于已出现 HLH/MAS 表现的患者,可以考虑血浆置换联合激素治疗。

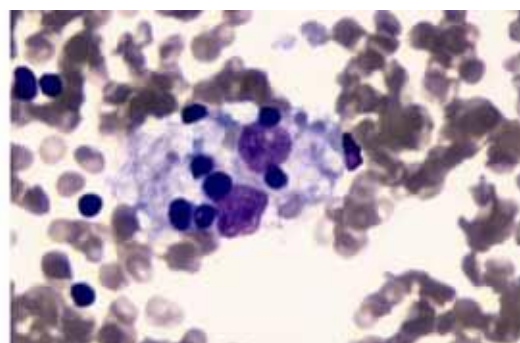


图 1 发生 CART 相关 HLH/MAS 患者骨髓中巨噬细胞大量吞噬 CART 细胞的表现

ICANS 往往较 CRS 发生晚,与 CRS 有着相似的病理生理机制,早期以颅内压进行性增高为主,临床医生需要每天对患者中枢系统进行评估,发现处于早期 ICANS 的患者。不同于国际其他中心,我中心对于存在早期 ICANS(>1 级)的患者,即给予甘露醇联合利尿剂降颅压治疗。我团队证实了出现 ICANS(>2 级)患者特别是发生抽搐的患者,鞘注地塞米松可以减轻患者的 ICANS^[9~11]。多名患者在鞘注地塞米松后血压下降,脑脊液 IL-6 水平下降。雅美罗不能透过血脑屏障,故无法用于 ICANS 治疗,但对于全身 CRS 控制也有利于 ICANS 的控制,故同时用于此类患者 CRS 的控制。对于移植后 CRS 雅美罗和激素控制不好的患者,可考虑芦可替尼抑制 T 细胞活化功能从而控制 CRS,我团队目前正在相关临床试验。

CRS 期间抗生素使用

在 CRS 期间,粒细胞减少是非常常见的不良反应,同时 90% 以上的患者会出现发热。实验室检查 C 反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)均会在 CAR-T 细胞扩增的影响下升高,无法作为直接评估感染的指标。故严格遵守粒缺伴发热指南,同时进行病原学筛查有利于确诊患者在 CRS 期间的感染。待患者 CRS 症状消失,进行抗生素治疗的降阶梯。

结 语

随着国内外 CAR-T 细胞治疗相关临床试验的开展,CRS 及 ICANS 的发生机制研究的不断深入,临床医生处理 CAR-T 细胞治疗及 CRS 已积累了一定的经验。但面对真实世界的 CAR-T 细胞治疗的运用,需要做到各环节的顺利衔接,临床诊疗过程中的密切监控及并发症处理,才能让这一强大的“活药物”造福更多的患者。

参 考 文 献

- Steinherz PG, Seibel NL, Sather H, et al. Treatment of higher risk acute lymphoblastic leukemia in young people (CCG-1961), long-term follow-up: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Leukemia*, 2019, 33(9): 2144-2154.
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 64-73.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.
- Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 23(2): 235-246.
- Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-459.
- Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell "Cocktail" therapy in patients with refractory/relapsed B-Cell malignancies[J]. *Blood*, 2020, 135(1): 17-27.
- Jiang H, Li C, Yin P, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy bridging to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: An open-label pragmatic clinical trial[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10): 1113-1122.
- Zhang Y, Chen H, Song Y, et al. Post-chimeric antigen receptor T-cell therapy haematopoietic stem cell transplantation for 52 cases with refractory/relapsed B-cell acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2019. Online ahead of print.
- Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low dose CD19 directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients[J]. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2587-2593.
- Pan J, Niu Q, Deng B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(12): 2854-2866.
- Pan J, Zuo S, Deng B, et al. Sequential CD19-22 CAR T therapy induces sustained remission in children with r/r B-ALL[J]. *Blood*, 2020, 135(5): 387-391.
- Liu S, Deng B, Lin Y, et al. Sequential CD19- and CD22-CART cell therapies for relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 2126.
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439-448.
- Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Blood*, 2018, 132(suppl 1): 895.
- US Department of Health and Human Services. Common terminology-criteria for adverse events. V4. 03 [J]. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
- US Department of Health and Human Services. Common terminology-criteria for adverse events. V5. 0 [J]. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed July 20, 2018.
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188-195.
- Porter D, Frey N, Wood PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 35.
- Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immu-

- notherapy-related toxicities version 1. 2019[J]. J Natl Compr Canc-Netw, 2019, 17(3):255-289.
- 20 Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):625-638.
- 21 Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1):47-62.
- 22 Hu YX, Wang JS, Wei GQ, et al. A retrospective comparison of allogenic and autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(8):1208-1217.
- 23 Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: how not to put the CART before the horse[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(2):235-246.
- 24 Leahy AB, Elgarten CW, Grupp SA, et al. Tisagenlecleucel for the treatment of B cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2018, 18(10):959-971.
- 25 Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries[J]. Respir Investig, 2013, 51(4):260-277.
- 26 Helman DL, Byrd JC, Ales NC, et al. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes[J]. Chest, 2002, 122(3):785-790.
- 27 Okamoto K, Motohashi K, Fujiwara H, et al. PRES: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome[J]. Brain Nerve, 2017, 69(2):129-141.
- 28 Wei J, Zhu X, Mao X, et al. Severe early hepatitis B reactivation in a patient receiving anti-CD19 and anti-CD22 CAR T cells for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1):315.
- 29 Liu SY, Deng BP, Yin ZC, et al. Corticosteroids do not influence the efficacy and kinetics of CAR-T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(2):15.

(2020-02-27 收稿)

欢迎订阅 2020 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护(ICU)新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 电话: 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>